



Arbeitsgemeinschaft Plasmozytom/Multiples Myelom (APMM)
Ein Zusammenschluss deutschsprachiger Selbsthilfegruppen in
Belgien, Deutschland, Österreich, Schweiz

Neue Behandlungen für das multiple Myelom in Sicht (ASH 2012)

von Julie Shilane, übersetzt von Sabine Schock, APMM

Während der kommenden Jahresversammlung der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH), die vom 8. bis zum 11. Dezember in Atlanta stattfinden wird, werden Ergebnisse von klinischen Studien präsentiert, die sich mit potenziellen neuen, in Entwicklung befindlichen Medikamenten für die Behandlung des Myeloms beschäftigen.

Im Zentrum stehen dabei besonders neuere, weniger bekannte Substanzen, die in den frühen Stufen der klinischen Entwicklung sind. Diese Substanzen schließen ARRY-520, BHO880, circularly permuted TRAIL, Daratumumab, Dinaciclib, Lorvotuzumab, Mertansine, Oprozomib und Tavalumab ein.

Den kürzlich veröffentlichten ASH-Zusammenfassungen zufolge zeigten diese Substanzen unterschiedliche Wirksamkeitsgrade bei rezidierten und refraktären Myelompatienten. Ausnahme war BHO880, das untersucht wurde, ob es Knochenbeteiligung beim schwelenden Myelom verhindern kann. So wird es interessant werden zu sehen, wie die Myelomexperten, die an der ASH-Sitzung teilnehmen, auf die ersten Ergebnisse dieser neuen Substanzen reagieren.

Dieser Artikel fasst die vorläufigen Ergebnisse auf Grundlage der in den ASH-Zusammenfassungen vorhandenen Daten dieser Substanzen zusammen. Die Ergebnisse, die besonders beachtenswert scheinen, werden zuerst beschrieben.

ARRY-520

ARRY BioPharma (NASDAQ: ARRY) entwickelt ARRY-520. Diese Substanz hemmt das Kinesin-Spindelprotein, das eine wichtige Rolle bei sich aktiv teilenden Zellen spielt. Es wird allein und in der Kombination mit anderen Substanzen bei mehreren hämatologischen Krebserkrankungen untersucht.

Während der ASH-Sitzung wird es einen Vortrag und zwei Poster über ARRY-520-Studien geben.

Der Vortrag wird von Dr. Jatin Shah vom M.D Anderson Cancer Center in Houston gehalten, der die Ergebnisse einer Phase-2-Studie über ARRY-520 präsentieren wird.

Zum Zeitpunkt, als die Zusammenfassung geschrieben wurde, wurden 32 Patienten mit ARRY-520 behandelt. Sie haben eine mittlere Anzahl von sechs Vortherapien erhalten. Außerdem wurden 18 Patienten mit ARRY-520 plus Dexamethason behandelt. Diese Patienten erhielten eine mittlere Anzahl von 10 Vortherapien.

Unter denjenigen, die nur mit ARRY-520 behandelt wurden, erreichten 16 Prozent eine teilweise Remission. Unter denjenigen, die mit ARRY-520 plus Dexamethason behandelt wurden, erreichten 22 Prozent mindestens eine teilweise Remission.

In Anbetracht dessen, dass Patienten, die die Kombination erhielten, bedeutend schwerer vorbehandelt waren als die Patienten, die nur mit ARRY-520 behandelt wurden und trotzdem mit einem größeren Prozentsatz auf die Behandlung reagierten, schlugen die Forscher vor, dass die Kombination weiter untersucht werden sollte.

Die ersten Ergebnisse einer Phase-1-Studie mit ARRY-520 in Kombination mit Kyprolis (Carfilzomib) werden auf einer der Postersitzungen vorgestellt. Diese Ergebnisse beruhen auf Daten von acht Patienten, die mit einer durchschnittlichen Anzahl von vier Vortherapien behandelt worden waren.

Unter den sechs Patienten, die mindestens einen Zyklus der Behandlung vollendeten, erreichten 17 Prozent eine nahezu komplette Remission und 67 Prozent hatten eine stabile Erkrankung und setzen die Behandlung fort.

Das andere Poster über ARRY-520 wird zeigen, dass die Blutwerte des so genannten alpha-1-acid Glycoprotein (AAG) verwendet werden können, um vorauszusagen, wie gut ein Patient wahrscheinlich auf ARRY-520 reagieren wird. Keiner der Patienten mit einem hohen AAG-Wert vor der ARRY-520 Behandlung reagierte auf die Substanz.

Tabalumab

Tabalumab (auch bekannt als LY2127399) wird von Eli Lilly entwickelt (NYSE: LLY). Es handelt sich um einen Antikörper, der ein Protein namens BAFF ins Visier nimmt, welches eine wichtige Rolle in der Entwicklung von B-Zellen spielt. Übermäßige hohe BAFF-Werte führen zu einer anomal hohen Antikörper-Produktion. Deshalb kann Tabalumab beim multiplen Myelom sowie Autoimmunerkrankungen wirksam sein. Vorklinische Studien haben gezeigt, dass Tabalumab gegen das Myelom wirksam ist und auch hilft, Knochenzerstörung zu verhindern.

Dr. Noopur Raje von Massachusetts General Hospital in Boston wird Ergebnisse einer Phase-1-Studie von Tabalumab in der Kombination mit Velcade und in einigen Fällen Dexamethason vorstellen.

Die Studie schloss 48 Myelompatienten ein, die mit einer mittleren Zahl von drei Vortherapien behandelt worden waren. Drei Viertel der Teilnehmer wurden mit Tabalumab plus Velcade behandelt, das restliche Viertel erhielt auch Dexamethason.

Insgesamt sprachen 46 Prozent der Patienten auf die Therapie an; 4 Prozent erreichten eine komplette Remission, 8 Prozent eine sehr gute teilweise Remission und 33 Prozent eine teilweise Remission.

Unter 14 ausgewerteten Patienten betrug die mittlere Zeit bis zum Progress 4,9 Monate.

Die Forscher fanden auch heraus, dass Patienten, die auf die Tabalumab-Kombinationstherapie ansprachen, mit größerer Wahrscheinlichkeit vor der Behandlung niedrige BAFF-Werte im Blut hatten.

Eine Phase 2/3-Studie der derselben Substanzkombination rekrutiert zurzeit Teilnehmer. Tabalumab wird mit zwei verschiedenen Dosierungen in der Kombination mit Velcade und Dexamethason gegen Velcade plus Dexamethason allein geprüft.

Oprozomib

Oprozomib wird von Onyx-Pharmaceuticals entwickelt (NASDAQ: ONXX), der gleichen Firma, die auch Kyprolis vermarktet.

Es arbeitet ähnlich wie Kyprolis und Velcade. Alle drei Substanzen gehören zu den Proteasomenhemmern. Sie arbeiten, indem sie den Abbau von Proteinen in Krebszellen verhindern und so deren Zelltod auslösen. Oprozomib kann im Unterschied zu Kyprolis und Velcade oral eingenommen werden.

Oprozomib wird zurzeit als eine Behandlungsoption für solide Tumore sowie hämatologische Krebserkrankungen untersucht.

Auf dem ASH-Meeting wird Dr. Michael Savona vom Sarah Cannon Research Institut in Nashville, Tennessee, Ergebnisse einer Phase-1b-Studie von Oprozomib vorstellen.

Die Zusammenfassung der Studie präsentiert erste Ergebnisse von neun Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, die mit einer von drei verschiedenen Oprozomib-Dosierungen behandelt wurden. Die Studienteilnehmer hatten eine mittlere Anzahl von vier Vortherapien erhalten.

Alle acht Patienten, die auf ihre Reaktion auf Oprozomib ausgewertet wurden, erreichten mindestens eine stabile Erkrankung. Zwei Patienten mit multiplem Myelom erreichten eine teilweise Remission und eine minimale Remission. Ein weiterer Patient mit chronischer lymphozytischer Leukämie erreichte eine teilweise Remission.

Daratumumab

Die dänische Pharmafirma Genmab entwickelt Daratumumab in Kooperation mit Johnson & Johnson (NYSE: JNJ), eine Tochtergesellschaft von Janssen Biotech. Es handelt sich um einen monoklonalen Antikörper, der an das CD38 Molekül bindet, das auf der Oberfläche des multiplen Myeloms und anderen Blutkrebszellen befindet. Sobald es an das CD38 Molekül auf Krebszellen angebunden ist, sendet Daratumumab Signale an das Immunsystem, um die Krebszellen zu töten.

Dr. Torben Plesner vom Vejle Krankenhaus in Vejle, Dänemark, wird Zwischenergebnisse präsentieren, die sich aus einer Phase 1/2-Studie mit Daratumumab bei rezidivierten und refraktären Myelompatienten ergeben haben (vorläufige Ergebnisse wurden auf dem Treffen der amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie präsentiert, welches im Juni stattfand).

Die Studienteilnehmer erhielten eskalierende Dosen von Daratumumab im Intervall von 0,005 mg/kg bis zu 24 mg/kg.

Die Zusammenfassung beruht auf Daten von 32 schwer vorbehandelten Myelompatienten, die eine mittlere Anzahl von 6,3 vorhergehenden Behandlungszyklen erhalten hatten.

Die vorläufige Wirkungseinschätzung von Daratumumab beruht auf der Änderung des monoklonalen (M) Proteins im Blut oder Urin.

Bei den Patienten, die bis zu 2 mg/kg Daratumumab erhielten, erreichten 20 Prozent eine Verminderung des M-Proteins von 12 Prozent bis 55 Prozent. Unter den Patienten, die mindestens 4 mg/kg erhielten, erreichten 78 Prozent eine Verminderung des M-Proteins von 33 Prozent bis 100 Prozent.

Außerdem zeigten alle mit mindestens 4 mg/kg Daratumumab behandelten Patienten eine deutliche Verminderung der Plasmazellen im Knochenmark im Bereich von 80 Prozent bis 100 Prozent.

Dinaciclib

Dinaciclib wird von Merck entwickelt (NYSE: MRK). Es ist ein kleines Molekül, das sogenannte cyclinabhängige Kinasen hemmt, die den Zellzyklus regeln und häufig in Krebszellen überaktiv sind. Eine Hemmung dieser Enzyme und die damit verbundene Unterbrechung des Zellzyklus führen zum Zelltod.

Dr. Shaji Kumar von der Mayo Klinik in Rochester, Minnesota, wird Ergebnisse einer Phase 1/2 Studie von Dinaciclib auf der ASH-Sitzung vorstellen.

Die Ergebnisse stammen von 29 Patienten mit rezidiertem multiplen Myelom, die eine mittlere Zahl von vier Vortherapien erhalten haben.

Unter den 27 ausgewerteten Patienten sprachen 11 Prozent auf dinaciclib an; 7 Prozent erreichten eine sehr gute partielle Remission und 4 Prozent eine partielle Remission.

Fast die Hälfte (48 Prozent) der Patienten ist nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 11,8 Monaten noch am Leben.

Die Forscher planen eine klinische Phase 1-Studie, die Dinaciclib in Kombination mit Velcade und Dexamethason untersuchen wird.

Circularly permuted TRAIL (CPT)

Circularly permuted TRAIL (CPT) wird von Beijing Sunbio Biotech als eine Behandlung für das multiple Myelom und andere Blutkrebserkrankungen entwickelt. Es aktiviert sogenannte TRAIL Rezeptoren im Körper, welche den Zelltod auslösen. Vorklinische Studien haben gezeigt, dass CPT Krebszellen, aber nicht gesunde Zellen tötet.

Während der ASH-Sitzung wird es einen Vortrag und zwei Poster über CPT-Studien geben.

Ergebnisse einer Phase 2-Studie mit CPT werden von Dr. Wenming Chen vom Chaoyang Krankenhaus der Capital Medical University in Peking präsentiert.

Die Zusammenfassung des Vortrags von Dr. Chen beruht auf Ergebnissen von 27 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom. Die Anzahl der Vortherapien war in der Zusammenfassung nicht angegeben.

Insgesamt sprachen 33 Prozent der Studienteilnehmer auf die CPT Behandlung an; 4 Prozent erreichten eine nahezu komplette Remission und 30 Prozent eine teilweise Remission.

In der Phase 1b-Studie, die als Poster auf der ASH-Sitzung präsentiert wird, wurden 27 Patienten mit einer von fünf verschiedenen Dosen von CPT behandelt und dann auf ihr Ansprechen hin ausgewertet. Unter den mit mindestens 8 mg/kg CPT behandelten Patienten sprachen 17 Prozent bis 33 Prozent der Patienten auf die Behandlung an.

Die Ergebnisse einer Phase 2-Studie mit CPT in der Kombination mit Thalidomid werden auch in Form eines Posters präsentiert. In einem Teil dieser Studie wurden 43 Myelompatienten, die vorher auf Thalidomid nicht reagiert hatten, mit CPT in Kombination mit Thalidomid behandelt.

Unter den 41 Patienten, die ausgewertet wurden, sprachen 22 Prozent auf die Kombinationstherapie an; 5 Prozent erreichten eine komplette Remission, 7 Prozent eine nahezu komplette Remission und 10 Prozent eine teilweise Remission.

Lorvotuzumab Mertansine

Lorvotuzumab mertansine (IMGN901) wird von der amerikanischen Biotech Firma ImmunoGen entwickelt (NASDAQ: IMGN). Es ist eine chemotherapeutische Substanz (Mertansine), die an einen Antikörper (Lorvotuzumab) gekoppelt ist, der die chemotherapeutische Substanz gezielt zur Krebszelle leitet. Der Lorvotuzumab-Teil der Substanz erkennt das CD56-Protein, welches auf der Oberfläche von Myelomzellen gefunden wird. Etwa 70 Prozent der Myelompatienten haben Myelomzellen mit dem CD56 Protein.

Dr. Jesus Berdeja vom Sarah Cannon Research Institut in Nashville wird Ergebnisse einer Phase 1-Studie von Lorvotuzumab Mertansine in Kombination mit Revlimid und Dexamethason vorstellen.

Die Studie schloss 44 Myelompatienten ein, die mit einer mittleren Zahl von zwei Vortherapien behandelt worden waren; 32 der Patienten sind ausgewertet worden.

Insgesamt sprachen 59 Prozent der Teilnehmer auf die Kombinationstherapie an; 3 Prozent erreichten eine stringente komplette Remission, 3 Prozent eine komplette Remission, 25 Prozent eine sehr gute partielle Remission und 28 Prozent eine teilweise Remission.

BHQ880

BHQ880 ist ein Antikörper, der das Protein DKK-1 ins Visier nimmt, das die Knochenbildung hemmt und in Patienten mit multipltem Myelom überproportional vorkommt. BHQ880 hilft deshalb, den Knochenaufbau wieder herzustellen. Mehrere laufende Phase 2-Studien

untersuchen die Wirkung, die BHO880, allein oder in Kombination mit Zometa, auf die Knochenerkrankung beim Myelom hat.

Während der ASH-Sitzung wird Dr. Nikhil Munshi vom Dana-Farber Cancer Institut in Boston Ergebnisse einer Phase 2-Studie mit BHO880 bei Patienten mit schwelendem multiplen Myelom mit hohem Risiko vorstellen.

Zu dem Zeitpunkt, als die Zusammenfassung geschrieben wurde, waren 25 Patienten in die Studie eingeschrieben. Unter den fünf Patienten, die nach sechs Monaten der Behandlung auf ihre Knochenbeschaffenheit untersucht wurden, hatten 80 Prozent eine höhere Knochendichte, die mit einer quantitativen Computertomographie bewertet wurde. Mit DXA-Scans wurden jedoch keine bedeutenden Änderungen in der Knochendichte festgestellt.

BHO880 hatte keinen Antimyelomeffekt.

Für weitere Informationen, siehe bitte die Zusammenfassungen Nr. 449, 4082 und 1868 (ARRY-520); 331 (BHO880); 78, 1857 und 2958 (CPT); 73 (Daratumumab); 76 (Dinaciclib); 728 (Lorvotuzumab Mertansine); 203 (Oprozomib); und 447 (Tabelumab) auf der ASH-Website.

© [Light Knowledge Resources](#)